

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-104917

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/23  
A 23 L 1/03  
1/30

識別記号

ADN

庁内整理番号

7330-4C  
7235-4B  
Z-6840-4B

⑬ 公開 昭和63年(1988)5月10日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 経口投与組成物

⑮ 特 願 昭61-251422

⑯ 出 願 昭61(1986)10月22日

⑰ 発 明 者 村 田 昌 一 栃木県宇都宮市今泉3丁目1-1 菅又ハイツ504号  
⑰ 発 明 者 原 健 次 栃木県宇都宮市氷室町1022-53  
⑰ 発 明 者 田 中 幸 隆 茨城県鹿島郡波崎町矢田部8762-23 花王社宅1-104  
⑱ 出 願 人 花 王 株 式 会 社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号  
⑲ 代 理 人 弁 理 士 古 谷 馨

明 細 書

1. 発明の名称

経口投与組成物

2. 特許請求の範囲

- 1 高度不飽和脂肪酸のジグリセライドを含む  
する経口投与組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、経口投与組成物に関し、更に詳しくは血中コレステロールの低下もしくは上昇抑制効果を有する食品、医薬品等を包含する経口投与組成物に関する。

〔従来の技術〕

リノール酸、リノレン酸を含む主に植物起源のトリグリセライドは、血中コレステロールの低下又は上昇抑制作用を有することが知られており、成人病を予防する健康食品として用いられている。これらトリグリセライドを摂取して血中コレステロールの低下又は上昇抑制作用を得る為には、多量に長期間摂取する必要がある。

ここでいう血中コレステロールを低下させる作用とは、通常より高い血中コレステロール濃度を低下させる作用をいい、また血中コレステロールの上昇抑制作用とは、コレステロールを多く含む食品を摂取した場合の血中コレステロール濃度の上昇を抑制する作用をいう。

〔発明が解決しようとする問題点〕

リノール酸、リノレン酸を含有するトリグリセライドの斯様な効果を、より効果的に発現する目的でモノリノレインを使用する方法が提案されている(特開昭60-43335号、同60-43337号、同60-43347号、同60-43348号公報等)。しかしながら、モノリノレインは特有なニガミを具有しており、多量に食品に添加できないという欠点を有している。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは生理作用を少量で十分に発現でき、かつ食品等に添加した場合、それら食品等の味の本质に影響を与えない高度不飽和脂肪酸

の誘導体を得んとして研究した結果、高度不飽和脂肪酸のジグリセライドがこれら性状を悉く具備することを見出し、本発明を完成した。

即ち本発明は、高度不飽和脂肪酸のジグリセライドを含有する経口投与組成物を提供するものである。

本発明で使用する高度不飽和脂肪酸のジグリセライドは下記一般式で表される化合物であり、



(式中、 $R_1, R_2, R_3$ のうち2個はアシル基、残余は水素原子を示す。)

より具体的には炭素数18~24、好ましくは10~20であり、かつ少なくとも2つの二重結合を有する脂肪酸のジグリセライドであり、リノール酸(18:2)、リノレン酸(18:3)、ジホモリーノレン酸(20:3)、アラキドン酸(20:4)、エイコサペンタエン酸(20:5)、ドコサヘキサエン酸(22:6)等のジグリセライドが例示される。特にリノ

ール酸、リノレン酸、エイコサペンタエン酸のジグリセライドが好ましい。

本発明で用いるジグリセライドのグリセライド組成は、60重量%以上をジグリセライド、残余がモノグリセライド及びトリグリセライドからなるものが好適である。

又、高度不飽和脂肪酸のジグリセライドは経口投与組成物中 0.1~40重量%、好ましくは1~20重量%含有せしめられる。

本発明の経口投与組成物の他の構成成分は食品、医薬品等である。

ここでいう食品とは、日常生活で摂取される食品を凡て含み、例えば加工食品、菓子等の固型食品、飲料等の液状食品或いは食用油脂等の食品素材を示す。

又、医薬の種類も特に限定されず、種々のものが挙げられる。本発明に係るジグリセライドの経口急性毒性はラットにおいて10g/kg体重以上である。

本発明の経口投与組成物はジグリセライドと

して成人1人当たり1日1~50g、好ましくは5~30g 摂取するのが良い。

本発明に使用するジグリセライドの製造法は特に限定されず、例えば次のような方法により製造される。

リノール酸高含有トリグリセライド 100部とリノレン酸高含有トリグリセライド 100部との混合物に精製グリセリン30~100部(好ましくは約50部)を配合し、触媒として $\text{Ca}(\text{OH})_2$ を0.2部添加し、窒素気流減圧下で230℃、30分間攪拌を続けてランダムエステル交換反応を行った。冷却後脱グリセリン後、導膜式分子蒸留にてモノグリセライドを除去する。蒸留残渣物として純度85%のジグリセライドを得る。本製造で用いるリノール酸高含有トリグリセライドとしてサフラワー油、大豆油、トウモロコシ油等が挙げられるが、特にサフラワー油が好ましい。またリノレン酸高含有トリグリセライドとしてアマニ油、シソ油、トウハゼ核油、エノ油等が挙げられるが、特にアマニ油が好ましい。

ジグリセライドを食品等に添加する方法としては、最終的に食品等に配合、含有されれば製造工程中のいかなる段階で添加しても良く、特に限定されない。

#### 〔作用〕

ジグリセライドがトリグリセライドに比較して血中コレステロールの低下又は上昇抑制作用等の生理効果が顕著に発現される理由は定かではないが、小腸における吸収率、生体内における利用率の差に起因するものと推定される。

#### 〔発明の効果〕

高度不飽和脂肪酸のジグリセライドを食品、医薬等の経口投与組成物中に添加することにより、血中コレステロールの低下又は上昇抑制作用が発現され、かつその食品の本質的な味に影響を与えない食品の提供が可能となった。

#### 〔実施例〕

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳述するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

特開昭63-104917(3)

表 1

実施例1：リノロイルーリノレノイルグリセロールの製造

アマニ油（ヨウ素価225）375gとサフラワー油（ヨウ素価168）375gにグリセリン250gを配合し、全系に対して0.1重量%の水酸化カルシウムを添加して、窒素雰囲気下230℃で30分間攪拌を続けてランダムエステル交換反応を行った。冷却後、反応物を分液ロートに移し分層後、下層を除去した。更に10%クエン酸水溶液1000ml加えて攪拌し、放置分離後、上層部を脱水濾過し、粗リノロイルーリノレノイルグリセロールを得た。更に粗リノロイルーリノレノイルグリセロールを190℃、0.01mmHgの条件下で薄膜式分子蒸留器に通して、本発明に適する純化ジグリセライド337gを得た。

上記の如くして得た高度不飽和脂肪酸のジグリセライドの組成分析を表1に示した。

|                    |          | 純化ジグリセライド | 粗ジグリセライド |
|--------------------|----------|-----------|----------|
| グリセライドの組成<br>(重量%) | モノグリセライド | 0.8       | 31.2     |
|                    | ジグリセライド  | 85.6      | 40.3     |
|                    | トリグリセライド | 13.6      | 28.5     |
| 脂肪酸組成<br>(重量%)     | 16:0     | 0.1       | 0.1      |
|                    | 16:1     | —         | —        |
|                    | 18:0     | 2.0       | 3.5      |
|                    | 18:1     | 7.8       | 6.5      |
|                    | 18:2     | 39.8      | 36.9     |
|                    | 18:3     | 48.6      | 48.4     |
|                    | 20:1     | 1.2       | 2.0      |
|                    | 22:1     | 0.5       | 1.7      |

得られた粗及び純化リノロイルーリノレノイルグリセロールを脂質源として10%レベルで含有する表2に示す半合成飼料を作成し、Wistar系雄性ラット（体重200g）10匹に2週間自由に摂食させた。飼育終了日に採血屠殺し、血液より血清を分離し、コレステロール濃度を測定した。なお対照群としてアマニ油群、サフラワー油群を設けた。

表3に血清コレステロール濃度を示した。

表 3

| 食餌群                    | 血清コレステロール濃度<br>(mg/dl血清) |
|------------------------|--------------------------|
| 純化リノロイルーリノレノイルグリセロール食群 | 110.4 ± 7.8 *            |
| アマニ油食群                 | 142.5 ± 6.0              |
| サフラワー油食群               | 140.7 ± 5.3              |
| 粗リノロイルーリノレノイルグリセロール食群  | 136.4 ± 3.8              |

\* 平均 ± 標準誤差

以上の結果から純化リノロイルーリノレノイルグリセロールは対照群に比較して顕著に血清コレステロール濃度を低下させることが明らかとなった。

実施例2：ジリノレノイルグリセロールの製造

アマニ油（ヨウ素価225）91gとグリセリン9gを配合し、全系に対して0.15重量%の水酸化カルシウムを添加し、窒素雰囲気下80℃で60分間攪拌を続けて、ランダムエステル交換を行った。

表 2 (重量%)

| 食餌組成                 | 純化リノロイルーリノレノイルグリセロール食群 | アマニ油食群 | サフラワー油食群 | 粗リノロイルーリノレノイルグリセロール食群 |
|----------------------|------------------------|--------|----------|-----------------------|
| カゼイン                 | 20                     | 20     | 20       | 20                    |
| 純化リノロイルーリノレノイルグリセロール | 10                     | —      | —        | —                     |
| 粗リノロイルーリノレノイルグリセロール  | —                      | —      | —        | 10                    |
| アマニ油                 | —                      | 10     | —        | —                     |
| サフラワー油               | —                      | —      | 10       | —                     |
| セルロース                | 4                      | 4      | 4        | 4                     |
| ミネラル混合               | 4                      | 4      | 4        | 4                     |
| ビタミン混合               | 1                      | 1      | 1        | 1                     |
| 塩化コリン                | 0.15                   | 0.15   | 0.15     | 0.15                  |
| シュクロース               | 60.85                  | 60.85  | 60.85    | 60.85                 |

特開昭63-104917(4)

反応後得られたランダム化物をシリカゲル充填のカラムにチャージして、ヘキサンとジエチルエーテル（ヘキサン50重量部：ジエチルエーテル50重量部）の移動相によって本発明に適するジグリセライド45gを得た。

上記の如くして得た高度不飽和脂肪酸のジグリセライドの組成分析を表4に示した。

表 4

| グリセライド組成（重量％）  |      |
|----------------|------|
| モノグリセライド       | 1.2  |
| ジグリセライド        | 92.5 |
| トリグリセライド       | 6.7  |
| 脂 肪 酸 組 成（重量％） |      |
| 16：0           | 1.3  |
| 16：1           | —    |
| 18：0           | 3.1  |
| 18：1           | 5.8  |
| 18：2           | 4.3  |
| 18：3           | 85.5 |
| 20：1           | —    |
| 22：1           | —    |

表6に血清コレステロール濃度を示した。

表 6

| 食 餌 群                | 血清コレステロール濃度<br>(mg/dl 血清) |
|----------------------|---------------------------|
| ジリノレノイルグリセロール<br>添加群 | 123.5 ± 5.3 *             |
| 対 照 群                | 148.1 ± 5.9               |

\* 平均 ± 標準誤差

以上の結果から、ジリノレノイルグリセロールはラット血清コレステロール濃度を顕著に低下させることが明らかとなった。

実施例3：ジリノロイルグリセロールの製造

サフラワー油（ヨウ素価168.0）91g とグリセリン9gを配合し、全系に対して0.15重量％の水酸化カルシウムを添加し、窒素雰囲気下80℃で60分間攪拌を続けて、ランダムエステル交換を行った。反応後得られたランダム化物をシリカゲル充填のカラムにチャージして、ヘキサンとジエチルエーテル（ヘキサン50重量部：ジエチルエーテル50重量部）の移動相によって本発明に適するジグリセライド48gを得た。

得られたジリノレノイルグリセロールを脂質源として10％レベルで含有する表5に示す半合成飼料を作成し、Wistar系雄性ラット（体重200g）10匹に2週間自由に摂食させた。飼育終了日に採血屠殺し、血液より血清を分離し、コレステロール濃度を測定した。なお対照群として脂質源にアマニ油を用いた10％レベル食群を設けた。

表 5  
(重量％)

| 食 餌 組 成       | ジリノレノイル<br>グリセロール<br>添加群 | 対 照 群 |
|---------------|--------------------------|-------|
| カゼイン          | 20.0                     | 20.0  |
| ジリノレノイルグリセロール | 10.0                     | —     |
| アマニ油          | —                        | 10.0  |
| セルロース         | 4.0                      | 4.0   |
| ミネラル混合        | 4.0                      | 4.0   |
| ビタミン混合        | 1.0                      | 1.0   |
| 塩化コリン         | 0.15                     | 0.15  |
| シュクロース        | 60.85                    | 60.85 |

ルエーテル50重量部）の移動相によって本発明に適するジグリセライド48gを得た。

上記の如くして得た高度不飽和脂肪酸のジグリセライドの組成分析を表7に示した。

表 7

| グリセライド組成（重量％）  |      |
|----------------|------|
| モノグリセライド       | 0.8  |
| ジグリセライド        | 95.0 |
| トリグリセライド       | 4.2  |
| 脂 肪 酸 組 成（重量％） |      |
| 16：0           | —    |
| 16：1           | 0.2  |
| 18：0           | —    |
| 18：1           | 5.3  |
| 18：2           | 88.5 |
| 18：3           | 6.0  |
| 20：1           | —    |
| 22：1           | —    |

## 特開昭63-104917 (5)

得られたジリノロイルグリセロールを脂質源として10%レベルで含有する表8に示す半合成飼料を作成し、Wistar系雄性ラット(体重 200g) 10匹に2週間自由に摂食させた。飼育終了日に採血屠殺し、血液より血清を分離し、コレステロール濃度を測定した。なお対照群として脂質源にサフラワー油を用いた10%レベル食群を設けた。

表 8 (重量%)

| 食 餌 組 成      | ジリノロイル<br>グリセロール<br>添加群 | 対 照 群 |
|--------------|-------------------------|-------|
| カゼイン         | 20.0                    | 20.0  |
| ジリノロイルグリセロール | 10.0                    | —     |
| サフラワー油       | —                       | 10.0  |
| セルロース        | 4.0                     | 4.0   |
| ミネラル混合       | 4.0                     | 4.0   |
| ビタミン混合       | 1.0                     | 1.0   |
| 塩化コリン        | 0.15                    | 0.15  |
| シュクロース       | 60.85                   | 60.85 |

表9に血清コレステロール濃度を示した。

表 9

| 食 餌 群               | 血清コレステロール濃度<br>(mg/dl 血清) |
|---------------------|---------------------------|
| ジリノロイルグリセロール<br>添加群 | 123.5 ± 5.3 *             |
| 対 照 群               | 148.1 ± 5.9               |

\* 平均 ± 標準誤差

以上の結果から、ジリノロイルグリセロールはラット血清コレステロール濃度を顕著に低下させることが明らかとなった。

出願人代理人 古 谷 馨